

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

243

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ladislav WIDDER

Né le 3 octobre 1901, à Ghidfalan (Roumanie)

Le

Traitement conjugué arsénobismuthé
de la Syphilis

Président : M. P. CARNOT, Professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINE
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ladislas WIDDER

Né le 3 octobre 1901, à Ghidfalau (Roumanie)

Le

Traitement conjugué arsénobismuthé
de la Syphilis

Président : M. P. CARNOT, Professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINE

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

..... PARIS, 1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Cnimie médicale	DESGRÈZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BÉZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeurs sans chaire	BRANCA.
	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROcq Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale
 GIROUD Histologie.
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . . Hygiène.
 OYEUX Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 LIAN Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 MULON Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale,
 RICHET Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEX

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI . . .	Clinique médicale.
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
PROUST. . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*Hommage de mon respect filial et
de profonde reconnaissance.*

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAREK WIDDER

*Témoignage d'affection et de ma
profonde reconnaissance.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CARNOT

Officier de la Légion d'honneur
Professeur de la Clinique thérapeutique
Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage de gratitude et de res-
pect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT

Officier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine
Vice-président de la Société Française
de Dermatologie et de Syphiligraphie

*A qui nous devons le sujet de cette
thèse et qui nous en a grandement
facilité l'exécution.*

*Nous lui exprimons nos sentiments
de respectueuse admiration et de notre
grand dévouement.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR V. PAPILIAN

Professeur d'Anatomie à la Faculté
de Médecine de Cluj (Roumanie)

*Il a guidé nos premiers pas en mé-
decine et reste pour nous un exemple
de courage et d'admiration.*

*Hommage de gratitude et de res-
pect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BOCAGE

Médecin assistant à la polyclinique de l'Hôpital Saint-Louis

*Il fut de tout temps un maître vé-
néré et très écouté. Remerciements
affectueux pour les conseils qu'il nous
a donnés et pour l'amitié dont il nous
honore.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Le Traitement conjugué arsénobismuthé de la Syphilis

RÉSULTATS ET STATISTIQUES

Historique. — Les traitements mixtes de la syphilis sont très anciens. Ainsi au xix^{e} siècle, on donnait l'iodure parallèlement au mercure.

C'est presque aussitôt après l'avènement du 606 que naquit l'idée du traitement mixte arséno-mercuriel de la syphilis; dès la fin de l'année 1910 Ravaut et Weissenbach (1) étudiant l'arséno-résistance de certaines syphilis rappelaient l'attention sur la nécessité de faire un traitement mercuriel concomitant.

MM. Ravaut et Weissenbach disaient en 1910 :
« Aussi, après avoir fait bénéficier le malade de
« l'action rapide et violente que déterminent sur
« presque toutes les manifestations syphilitiques
« des fortes doses de l'arséno-benzol, nous préfé-

1. Ravaut et Weissenbach, Société Médicale des Hôpitaux, 6 décembre 1910, *L'arséno-résistance au cours du traitement de la syphilis par l'hectine et l'arséno-benzène d'Ehrlich-Hata. Conséquences pratiques.*

« rons dans la crainte de n'obtenir qu'un effet mé-
« diocre des injections suivantes, de provoquer
« l'arsénio-résistance, de produire des accidents
« d'intoxication, recourir pour le traitement ulté-
« rieur aux sels mercuriels, puis de rechercher, s'il
« est nécessaire, dans quelques mois, le degré de
« sensibilité de ces malades aux composés arsé-
« nicaux. »

La question était clairement posée par Ravaut (1)
dans un article ultérieur. En 1911 M. Ravaut dans
la *Tribune Médicale* écrivait : « Mais voici plus d'un
« an que ce produit est étudié et devant le nombre
« sans cesse accru des récidives, il faut dès que le
« spirochète a franchi la limite du chancre, aban-
« donner l'idée première d'Ehrlich et renoncer à
« pouvoir juguler l'infection et stériliser l'organisme
« par une seule injection. Cet échec amena le mé-
« decin à multiplier les doses et, suivant le conseil
« d'Ehrlich à agir par doses fortes et rapidement
« répétées. Mais cette méthode qui théoriquement
« serait la préférable, n'est pas pratiquement appli-
« cable en raison des phénomènes toxiques qui
« apparaissent plus ou moins rapidement. »

Dans le même article M. Ravaut remarquait que
les malades « malgré les injections répétées de 606
« à grosses doses étaient insuffisamment traités.
« Chez ces malades le 606 n'agissait plus et les
« lésions disparaurent dès que les malades furent

1. Ravaut, *Tribune Médicale* (606 et Mercure), oct. 1911.

« soumis au traitement mercuriel. Cette démonstration m'a paru convaincante, et, depuis cette époque j'ai pris l'habitude d'associer toujours au traitement arsénical le traitement mercuriel. »

« En un mot l'on peut dire dès maintenant qu'il est possible d'obtenir par le traitement mixte arséno-mercuriel des résultats que l'on n'aurait jamais eus par l'un ou l'autre de ces médicaments pris séparément. A doses relativement minimales, et par conséquent peu toxiques, le 606 associé au mercure agit beaucoup plus efficacement qu'il ne le ferait à lui seul, même à doses beaucoup plus fortes ou plus souvent répétées. »

La conclusion était : « La possibilité de diminuer ainsi son effet toxique sans nuire aux résultats thérapeutiques, bien au contraire, montre comment doit être compris ce nouveau traitement mixte de la syphilis. »

Bientôt d'autres auteurs se rallièrent à cette méthode du traitement arséno-mercuriel. Elle fait l'objet de la thèse de Mlle Ettinger, élève de Brocq, des publications de Goubeau (1), Hudelo (2), Fernet (3).

Rappelons qu'à ce moment, on suivait les idées

1. Goubeau, Société de thérapeutique, 25 février 1914 et Société de Dermatologie et de Syphiligraphie du 5 mars 1914.

2. Hudelo, *Paris Médical*, 1917 (*La diversité actuelle des traitements de la syphilis*).

3. Fernet, Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 13 mars 1919 et *Journal de Médecine et de Chirurgie*, décembre 1920.

d'Ehrlich sur « *la therapia sterilisans magna* » en attaquant la syphilis avec les très fortes doses de 606 puis de 914, qui provoquaient des désastres, en particulier ces neuro-récidives et ces violentes réactions de Herxheimer qui sont devenues si rares aujourd'hui.

Ravaut, Thibierge, Andry et bien d'autres montrèrent les bons effets que quelques injections mercurielles précédant le novarsénobenzol dans les formes cutanées ou nerveuses de la syphilis secondaire, méthode qui permet d'éviter tous ces accidents.

D'un autre côté, dans cette association arsenomercurielle. Mlle Ettinger, MM. Favre et Longin (1), Ravaut (2), Milian (3), constatant que l'arsenic par son action tonifiante, atténue l'effet débilitant du mercure, en même temps qu'il aide à la destruction des spirochètes qui pullulent dans les stomatites mercurielles.

L'apparition du bismuth et la démonstration de son incontestable supériorité sur le mercure comme tréponémicide amena tout naturellement en 1921 la substitution des sels bismuthiques au mercure alors surtout en honneur.

Elle a été acceptée dès 1921 dans le service du Dr Ravaut, qui nous a fourni la documentation du

1. Favre et Longin, *De la méthode conjugée arsénomercurielle* (*Presse Médicale*, 8 mai 1916).

2. Ravaut, *Archives de Médecine et pharmacie militaire*, novembre 1916

3. Milian, *Etat actuel de la question des arsenobenzènes* (*Paris Médical*, 1919).

présent travail. Il semble que simultanément la plupart des syphiligraphes, associèrent le Bi à l'As. MM. Sézary et Pomaret (1) publiaient le premier article d'ensemble sur la question, Gougerot (2) bientôt après faisait mention de cette méthode.

M. Duhot (3) en admet l'intérêt. Depuis, nous pouvons le dire, la plupart des syphiligraphes ont admis le traitement mixte arseno-bismuthique.

La grande majorité d'entre eux emploient arsenic et bismuth alternativement.

Il n'y a qu'un petit nombre d'auteurs qui aient montré les avantages d'un traitement conjugué par l'arsenic et bismuth administrés parallèlement l'un et l'autre au cours de chaque série d'injections. C'est la méthode qui était employée dans le service du Dr Ravaut depuis l'introduction du bismuth. Nous allons en montrer les avantages pratiques par une statistique détaillée.

Notons que si on compare les puissances spirillicides des médicaments comme l'arsenic, le bismuth et le mercure, on peut admettre avec Milian les coefficients suivants : 10 pour l'arsenic, 7 pour le bismuth et 4 seulement pour le mercure. Il est donc tout naturel de préférer à toute autre associa-

1. Sézary et Pomaret, *Principes du traitement arsenicobismuthique* (*Progrès Médical*, février 1922).

2. Gougerot, *Etat actuel de l'arsénothérapie* (*Journal médical français*, mars 1923)

3. Duhot, *Revue belge d'urologie, de dermatologie et de syphiligraphie*, mars 1927.

tion médicamenteuse le novarsenobenzol et le bismuth.

Auparavant, nous passerons en revue les arguments théoriques qui justifient cette manière de faire.

Il est toujours possible de rencontrer une syphilis arsenicorésistante, on ne s'en apercevra qu'au bout de 2 à 3 semaines au moins s'il s'agit d'une syphilis secondaire, plus tard s'il s'agit d'une syphilis tertiaire ou nerveuse.

C'est dire quel risque on fait courir au malade et à son entourage en laissant se prolonger la période d'activité maxima du tréponème et la contagiosité.

Ajouter au novarsenobenzol un médicament presque aussi actif que lui, comme est le bismuth, c'est assurer au malade le maximum de chance de guérison et la cessation rapide de contagiosité.

C'est là l'argument le plus sérieux en faveur du traitement *conjugué*, c'est-à-dire de l'emploi simultané dans une même série des composés chimiques différents.

Nous avons dit plus haut pourquoi le bismuth plus actif devait être préféré au mercure.

Ensuite, nous savons que le novarsenobenzol est éliminé en grande partie en quarante-huit heures. Augmenter le nombre des injections serait dangereux. Il est bon qu'entre les attaques par le novarsenobenzol un médicament vienne soutenir, continuer et aider son action.

Comme nous venons de le dire, dans la syphili-

thérapie, la continuité de l'action a une extrême importance. Avec le traitement conjugué novarseno-bismuthique, nous croyons avoir réalisé le meilleur.

Le bismuth en effet commence à agir dans les 24 heures qui suivent son injection, mais nous savons qu'une grande partie du médicament reste enkysté pendant des mois dans la fesse où la radiographie peut le retrouver et les chimistes ont montré qu'on en retrouvait des traces appréciables dans les urines 6 semaines au moins après la fin d'un traitement.

C'est là un élément de toute première importance. Le bismuth agira entre les injections successives hebdomadaires de novarsenobenzol, mais il agira encore après la fin de la série dans l'intervalle de repos qui suivra.

Au point de vue pratique, social si l'on peut dire, de la commodité du traitement, c'est aussi un avantage important que de pouvoir suspendre de temps à autre le traitement et à ce point de vue, par une même quantité totale de médicaments actifs, le traitement conjugué arsenobismuthique est nettement supérieur au traitement alterné, puisqu'il n'astreint le malade à venir se faire soigner qu'un trimestre sur deux environ.

Il est même possible, comme nous le verrons d'administrer le même jour une injection intraveineuse de novarsenobenzol et une injection intramusculaire de bismuth insoluble, technique qui par un

même nombre de déplacements du malade lui permet en quelque sorte de doubler le nombre des injections reçues.

Il y a là une économie de temps considérable qu'à notre époque il n'est pas permis de méconnaître. A elle seule, elle serait un argument en faveur du traitement conjugué arseno bismuthique à résultats égaux, mais nous verrons plus loin que ses résultats sont encore supérieurs.

Autre argument, il n'y a aucune incompatibilité entre ces novarsenobenzol et bismuth. L'expérience l'a prouvé.

Enfin, en théorie, on peut, *à priori*, supposer qu'on aura une action thérapeutique plus forte en combinant deux traitements de nature différente, du moins dans les syphilis ni bismutho ni arsenico résistantes.

Le fait est vraisemblable, encore faut-il le démontrer.

C'est ce que nous allons tenter de faire en apportant des statistiques précises.

DOCUMENTS A NOTRE DISPOSITION

Nous avons passé en revue les dossiers des malades soignés dans le dispensaire de Beurmann du Service de M. le D^r Ravaut, médecin de l'Hôpital Saint-Louis. Grâce à M. Bocage, assistant du service, nous avons pu profiter des résultats de 6-7 ans de travail d'un centre si important.

Pour notre statistique, nous avons feuilleté 4.200 dossiers. Ces dossiers comprennent par ordre de fréquence décroissante :

1° Des malades en traitement conjugué arsénobismuthique ;

2° Des malades en traitement mixte alterné arsenic et bismuth ;

3° Des malades en traitement par l'arsenic, le bismuth et le mercure ;

4° Des malades traités uniquement par l'arsenic ;

5° Des malades traités uniquement par le bismuth ;

6° Des malades traités uniquement par le mercure.

Genres de malades qui viennent consulter.

C'est le recrutement de l'Hôpital Saint-Louis, donc avant tout des syphilis récentes, chancres, des syphilis secondaires, quelques tabétiques, peu de syphilis viscérales, peu ou pas de P. G

DOCUMENTS RETENUS POUR NOTRE STATISTIQUE

Nous avons retenu seulement les malades traités dans notre service pour la première fois pour la syphilis à l'exclusion de tous ceux qui ont eu un traitement antisyphilitique antérieur, en ville ou dans les autres services.

Ainsi sur 4.200 dossiers de malades soignés dans le service de M. Ravaut, 2730 (60 %) seulement concernaient des syphilis nouvellement découvertes.

Parmi eux, pour le présent travail, nous ne retiendrons que ceux qui n'ont jamais eu d'autre traitement dans notre service que le traitement conjugué novar bismuthique alterné, ou arsenic, bismuth et mercure, etc...

Ainsi sur 2.730 dossiers, nous en avons encore éliminé 830 et nous n'avons trouvé que 1900 dossiers de syphilis nouvellement reconnues et traitées par le novar. et le bismuth conjugué.

L'irrégularité des malades rend impossible chez la moitié d'entre eux tout contrôle de l'efficacité du traitement, pour l'étudier et l'interpréter il ne nous reste donc que 1250 dossiers, sur lesquels de nouvelles éliminations sont encore nécessaires.

Tout d'abord, il nous paraît nécessaire de ne tenir compte pour notre statistique finale que des traitements un peu prolongés, nous estimons qu'une observation de 3 ans est le minimum raisonnable qui permette de se faire une opinion sur la valeur d'un traitement d'attaque de la syphilis.

Mais ici va apparaître un élément nouveau qui vient fausser dès l'origine la signification d'une telle statistique. C'est que ne suivent guère un peu longtemps leur traitement que les malades dont les accidents ou le B.-W. ont été un peu lents à disparaître.

Ainsi sur 1250 malades venant régulièrement, 146 ont abandonné le traitement avant la fin de la troisième année. Or sur ces 146 malades, 116 ont eu le B.-W. négatif dès la première série de novar-Quinby, conjugué et 92 d'entre eux ont abandonné le traitement avant la fin de la première année et 14 avant 18 mois.

Alors que les 30 autres qui n'ont eu le B.-W. négatif qu'après 2 séries de Novar-Quinby n'ont abandonné le traitement qu'au bout de 2 ans, ou 2 ans $\frac{1}{2}$.

Enfin, nous avons éliminé les intolérants. Nous avons trouvé 394 malades qui se plaignaient d'intolérances diverses. Nous renvoyons le lecteur plus loin pour en lire la statistique détaillée. Nous devons dire que les dossiers sont de 1922 jusqu'en 1929, période pendant laquelle l'hyposulfite de soude n'était pas encore employé pour dissoudre les injections intra-veineuses des sels arsenicaux. M. Ravaut

est le premier à l'utiliser de façon systématique depuis le mois de mars 1929.

Après ces éliminations successives, il nous reste 700 dossiers utilisables, c'est-à-dire 700 observations de syphilitiques suivis pendant au moins trois ans et dont le premier et le seul traitement a été le traitement conjugué arsenobismuthique.

CLASSEMENT DES MALADES

Sur les 700 dossiers jugés utilisables pour nous, nous avons trouvé :

1^o 210 (30 %) de syphilis primaires de la phase présérologique, Wassermann négatif au premier examen ;

2^o 370 (52,85 %) de syphilis secondaires ou de syphilis primaires à la phase septicémique, Wassermann positif :

3^o 120 syphilis anciennes (gommes, petits tabès) (17,17 %).

INTERPRÉTATION DES EXAMENS DE SANG.

Dans la statistique qui suit, il n'est tenu compte que des examens de sang faits avec la technique de Hecht qui est notée d'après l'échelle suivante : négatif, douteux, positif, fortement positif.

Les médecins du service ne considèrent comme significative de syphilis que les réactions « positif » ou « fortement positive ». C'est ce qu'ont fait Richon et Bocage dans leur article. Ils ont compté les douteux comme négatif, alors que dans la statis-

tique suivante, nous avons préféré les noter comme positif pour plus de rigueur (1).

TECHNIQUE DU TRAITEMENT.

Le malade reçoit les injections par séries. Chaque série de novarsenobenzol ou de Quinby est composée de dix piqûres intraveineuses de novarsenobenzol et de piqûres intramusculaires de Quinby. Nous donnons simultanément une piqûre de novarsenobenzol intraveineuse et une piqûre de Quinby intramusculaire une fois par huit jours. La dose de novarsenobenzol est de 0 gr. 15 au commencement et monte progressivement à 0 gr. 30, à 0 gr. 45, à 0 gr. 60, à 0 gr. 75 jusqu'à la dose de 0 gr. 90. La dose de Quinby reste invariablement 0 gr. 30 de produit en tube de 3 cmc.

DATE DES PRISES DE SANG.

Nous faisons une première prise de sang au début du traitement, une deuxième trois semaines plus tard, une troisième vers la fin de la série (2 mois après le commencement du traitement). Ensuite, nous faisons un examen du sang au commencement de chaque série. Nous tenons à avertir le lecteur qu'il s'agit dans nos statistiques, toujours d'une réaction de Hecht et que de l'avis des médecins du service elle est très sensible.

1. De la cure arseno-mercurielle à la cure mixte conjugnée arseno-bismuthique en syphilithérapie par les Dr^s L. Richon et A. Bocage. *La vie Médicale*, n° 25, janvier 1930.

STATISTIQUE

SYPHILIS PREMIÈRE PRÉSÉROLOGIQUE.

Sur les 700, nous avons trouvé comme nous venons de le dire 210 malades à la phase présérologique (30 %).

La plupart de ces malades reste toujours négatif. Si le crochet de Tzanck se produit, la séroration devient négative en peu de temps et définitivement, ou du moins pendant les 3 ou 4 ans pendant lesquels les malades viennent se faire soigner. C'est cette catégorie des malades qui montre la plus grande négligence.

SYPHILIS A LA PHASE SEPTICÉMIQUE.

370 malades (52,85 %) de la totalité des dossiers.

a) Nous trouvons 221 malades (60 %) de syphilis premières qui ont eu le Hecht négatif deux semaines après la première série.

b) 77 malades (10 %) ont eu le Hecht négatif après la deuxième série ; c'est-à-dire vers les 5^e ou 6^e mois du traitement.

c) 9 malades (0,24 %) ont eu le Hecht négatif au bout d'un an.

d) 2 malades n'ont eu le Hecht négatif qu'au bout de 2 et à 3 ans de traitement.

e) 57 cas (15,40%) dont le B.-W était d'abord positif, puis devenu négatif ont présenté une rechute du Hecht.

Parmi eux, 42 malades ont eu cette rechute vers le 6^e mois (73,70%).

11 malades (19,30 %) vers le douzième mois.

4 malades (7 %) ont eu leur rechute de 2 à 3 ans.

La rechute durait six mois chez 62 % de ces malades, un an à un an et demi chez 38 %. Ultérieurement le Hecht est devenu négatif et définitivement. Nous disons cela à juste titre parce que la moyenne de la durée de traitement de ces 57 malades est de 5 ans et 8 mois, période assez longue pour être sûr de la stabilité du résultat obtenu.

Pendant cette période, nos 57 malades ont reçu en moyenne 11 séries qu'aucun deux présentait de signe d'intolérance.

f) 4 malades ont gardé le Hecht positif dont 2 avec un traitement très régulier.

SYPHILIS TERTIAIRE.

Sur 120 malades (17,17 %) 102 malades ont eu le Hecht négatif (84 %) après dix mois de traitement, trois séries et 1/2 de novar et Quinby.

7 malades (5,70 %) chez qui il fallait 2, 3 ans de traitement pour la négativation.

11 malades ont gardé un B.-W positif, dont 8 ne

venaient que pendant 2, 3 ans. Les autres, 3 malades qui étaient soignés pendant 4, 5 ans ont vu leurs réactions sérologiques vraiment irréductibles.

Après avoir exposé les grands avantages du traitement conjugué arsenobismuthique de la syphilis, nous voyons maintenant ses inconvénients.

Les accidents survenus du fait de l'administration du Quinby sont peu ou pas dangereux.

Les accidents locaux de l'injection intramusculaire de Quinby sont vraiment rares.

Les précautions à prendre sont surtout des soins buccaux à cause de la stomatite très fréquente chez les malades recevant 3 injections de bismuth par semaine, elle est exceptionnelle avec la méthode conjuguée, où on ne donne qu'une seule injection hebdomadaire. Il nous a semblé aussi que le traitement novarsenobenzol conjugué avec le bismuth diminuait la fréquence et l'importance des accidents buccaux au niveau desquels on connaît la présence de l'association fusospirillaire contre laquelle le novarsenobenzol est très actif.

Les accidents dus au novarsenobenzol représentent un chiffre élevé. Nous avons trouvé 7 % d'ictère et de subictère, 2 % d'érythème, 1 % de priore, 0,50 % d'érythrodermie. Il faut encore y ajouter 10 % de sujets qui se plaignaient de crises nitritoides de malaises divers. Cette proportion peut paraître élevée, mais elle est justifiée en ces termes par MM. Richon et Bocage assistants du Dr Ravault et chargés de la consultation du dispensaire de son

service où nous avons pris nos dossiers « Dans un service de traitement comme le nôtre » écrivent-ils, où défilent devant nous plus de cent malades par heure, l'interrogatoire et le contrôle sont difficiles, aussi pour éviter tout accident grave, préférons-nous modifier le traitement de tout sujet qui accuse un malaise quelconque après l'injection, alors que certainement dans bien des cas, nous maintiendrions le novarsenobenzol, s'il nous était matériellement possible d'en surveiller attentivement les effets dans les heures qui suivent l'injection.

Cette prudence, excessive au point de vue médical, mais indispensable en pratique dans un service public exposé à toutes les critiques, nous vaut le très grand nombre apparent d'intolérances au traitement.

Bien fréquemment d'ailleurs l'intolérance n'est pas définitive, parmi les traitements mentionnés ci-dessus comme suspendus, dans un bon nombre de cas la médication conjuguée arseno-bismuthique a pu être reprise après une interruption de quelques mois, au cours de laquelle un seul médicament était utilisé.

Actuellement ce chiffre est en diminution. Depuis le mois de mars 1929 date depuis laquelle M. Ravaut emploie une solution d'hyposulfite de soude comme dissolvant des sels arsenicaux, le pourcentage des accidents est sensiblement abaissé. Dans sa thèse, M. Dhaussy (1) a remarqué que le pourcentage des

1. M. Daussy, *Les avantages des solutions d'hyposulfite de*

ictères tombait de 7,77% à 1,76 % et que les autres intolérances et malaises qui chiffraient 21 % n'y existaient que dans les proportions de 11,32 %. L'heureux effet du traitement conjugué sur la guérison de la syphilis n'en paraît nullement amoindri.

soude sur l'eau distillée comme solvant des sels arsenicaux pour les injections intraveineuses. Thèse de Paris 1930.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. P... Emile, âge de 37 ans.

Janv. au début de 1923 traité pour un chancre mou (un mois après) 22 février, B. W. +

23 février, commencement d'une série de Novar et QBI.

15 juin 1923: B. W. + faible.

16 juin 1923, commencement d'une 2^e série de Novarséno et QBI.

2 octobre 1923, R. W. + faible.

5 octobre, commencement d'une troisième série de Novarsénobenzol et de QBI.

6 mars 1927. Hecht + faible.

Au cours de 1927, il reçoit encore 3 séries de Novar. et de QBI.

18 août 1927, H. négatif.

Au cours de 1925, il reçoit trois séries de QBI seulement et il a 3 examens de sang (notamment le 12 janvier 1925, le 2 juillet 1925 et le 5 novembre 1925) toujours H. —

Au cours de l'année 1926, trois séries de QBI et de 3 examens de sang avec H. —

1927. — 24 mars, H. négatif,

2 juin, H. —

6 octobre, H. —

Le malade n'a reçu que deux séries de QBI au cours de l'année.

1928. — 27 mars, H. —

5 novembre, H. —

Une seule série de QBI.

1929. — 27 janvier, H. —

1^{er} juillet, H. —

5 septembre, H. —

On lui administrait deux séries de QBI.

OBSERVATION II

Sch... Jeanne, âgée de 23 ans, envoyée de la polyclinique.

Roséoles.

B.-W. + + + le 29 janvier 1926,

30 janvier 1926. — La première série de Novar et QBI.

17 mai, H. —

19 mai, deuxième série de Novar et QBI.

30 août, H. —

2 septembre, 3^e série de Novar et QBi.

1927. — Trois séries de Novar et QBI.

Trois examens de sang, H. —

1928. — Trois séries de QBI.

Examens de sang le 10 novembre H. —

1929. — Deux séries de QBI, 10 septembre H. —

2 décembre H. —

1930. — Une série de QBI. H. —

OBSERVATION III

A... Léon, âgé de 39 ans.

Il présente de nombreuses syphilides lichenifiées sur le bout de la verge.

Plusieurs gommès sur les bourses.

Diagnostic : syphilis secondaire.

10 septembre 1928. — Hecht + + +

On lui administre 10 piqures de NAB et de Quinby.

25 décembre 1928. — Hecht — —

Une deuxième série de NAB et de Quinby.

7 mars 1929. — Une troisième série de NAB et de Quinby.

6 mai 1929. — Hecht — —

16 mai 1929. — On commence une nouvelle série de NAB et de Quinby.

OBSERVATION IV

Mlle B... Fernande, âgée de 20 ans, accident primitif situé à la fourchette datant d'un mois.

23 juillet 1925. — La réaction de W. ultrapositif W. + + + +.

24 juillet 1925. — On commence une série de NAB et de Quinby.

2 octobre 1925. — Une deuxième série de NAB et de Quinby.

Le 28 décembre 1925, W, — —

Pendant l'année 1926 et 1927, elle reçoit six séries de NAB et de Quinby.

12 janvier 1928. — Hecht —

Depuis plusieurs séries de Quinby et la réaction de Hecht.

OBSERVATION V

Mme B... Anne, âgée de 39 ans.

11 décembre 1921. — Roséole B.-W. +++

5 janvier 1922. — Une série de NAB et de QBI.

9 mai 1922. — Une série de QBI, NAB, Hecht =

3 novembre 1922. B.-W. —

13 novembre 1922. — B.-W. —

1923. — Trois séries de NAB et de QBI.

1924. — Trois séries de NAB et de QBI.

8 avril 1924. — W. — H. —

1925. — Trois séries de QBI. Elle se plaint de céphalée et de névralgie.

1926. — Deux séries de QBI.

27 avril 1926. — Hecht —

1927. — Une série de QBI B.-W. — Hecht —

1928. — Une série de QBI B.-W. — Hecht —

1929. — Une série de QBI B.-W. — Hecht —

OBSERVATION VI

M. Jean, âgé de 22 ans, est venu pour adénopathie bilatérale inguinale et petites papules ulcéreuses où le résultat d'Ultra +++

17 mai 1926. — B.-W. +++

25 mai 1926. — Hecht +++

1926. — Deux séries de traitement mixte.

12 octobre 1926. — Hecht faiblement + NAB et de QBI sans dépasser 0 gr. 60 de NAB.

1927. — trois séries de NAB et de QBI.

29 mai 1927. — Hecht —

4 décembre 1927. — B.-W. —

1928. — Deux séries de QBI, B.-W. —

1929. — Une série de QBI, Hecht —

OBSERVATION VII

M... Guiseppe, âgé de 30 ans, vient le 21 janvier 1929 pour lésions balano-préputiale. Chancre syphilitique typique. Adénopathie inguinale bilatérale syphilitique. Pas d'accidents secondaires. Pas de plaques muqueuses. Ultramicroscope +++

W. + une piqûre de BI.

28 janvier 1929. — On commence une série de 10 piqûres de NAB et de QBI.

10 août 1929. — H. — — un mois de repos. Hecht —

22 mai 1929. — H. — — —

Depuis encore 8 piqûres de NAB et de QBI.

Le malade continue à se faire soigner.

OBSERVATION VIII

Mlle G... Henriette, âgée de 30 ans.

Vient consulter pour lésions papuleuses d'aspect lichénoïde. B.-W. ++++.

Le 19 mars 1926, 1^{re} série de NAB et de QBI.

Le 15 juin 1926, 2^e —

Le 21 novembre 1926, 3^e —

Le 15 décembre 1926, H. —

1927. — Encore 3 séries de NAB et de QBI

Le 2 mai 1927, Hecht —

1928. — Une série mixte.

Le 14 février 1928, Hecht —

1929. — Deux séries mixtes.

Le 5 février 1929, Hecht —

Le 21 mars 1929, Hecht —

Une série de QBI.

La malade continue à se faire soigner.

OBSERVATION IX

J... Germaine, âgée de 35 ans.

La malade est hospitalisée depuis le 6 septembre 1928, à cause de sa syphilis papuleuse généralisée. Le 9 octobre 1928, le jour de notre consultation, elle est porteuse de papilles datant d'un mois et demi.

Hecht fortement +.

Le 9 octobre 1928, 1^{re} série mixte.

Le 4 janvier 1929, 2^e —

Le 14 mai 1929, 3^e série mixte, 10 janvier 1929, Hecht —

Le 12 juin 1929, Hecht —

Le 16 juillet 1929, nous commençons une série de QBI.

OBSERVATION X

P... Antoinette, âgée de 41 ans.

Malade venue le 14 janvier 1926 dans notre service à l'Hôpital Saint-Louis pour lésion de l'aile du nez.

Lésion chronique, datant d'un an, sclérosante, croûtante avec cicatrices très nettes. Lésion infiltrée, qui donne l'impression de la syphilis.

Rien au système nerveux.

Pupilles normales.

Hecht ++.

Antécédent : un enfant vivant, bien portant.

Un mort 13 jours après sa naissance.

Un autre qui est venu avant terme et mort peu après.

Le 18 janvier 1926, H. +++.

On lui administre 3 séries de NAB et de QBI, pendant l'année 1926.

15 septembre 1926. — Hecht —

1927. — Le 17 janvier, Hecht + faible.

Le 24 janvier, on commence une série de NAB et de QBI.

Le 3 mai, — —

Le 20 octobre, Hecht —

1928. — Une série de QBI.

Le 26 avril, Hecht —

Une série de QBI.

Le 4 octobre 1928, Hecht —

CONCLUSIONS

Le traitement mixte conjugué arsénobismuthique caractérisé essentiellement par l'emploi de novarsénobenzol et de composés bismuthiques simultanément au cours de la même série de traitement présente les avantages suivants au point de vue médical :

Rapidité plus grande de la cicatrisation des accidents.

Rareté tout à fait exceptionnelle des syphilis résistant au traitement.

Rareté exceptionnelle des accidents.

Négativation nettement plus fréquente du Hecht après la première série d'injections.

Rareté et brièveté des rechutes du Hecht chez les malades suffisamment traités.

Au point de vue de la prophylaxie sociale, sa supériorité résulte de son activité réelle plus grande par un même nombre de déplacements du malade d'où diminution des frais et économie du temps passé au traitement.

Vu, le Président de la thèse

M. CARNOT.

Vu : le Doyen,

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Andral.* — Sur un cas de syphilis tertiaire nécrosant et perforant les os de la voûte du crâne. Thèse de Paris, 1922.
- Argue.* — Syphilitiques traités par les arséno-benzènes. Thèse de Paris, 1926.
- Barbier.* — Mercure, bismuth et arsenic dans le traitement actuel de la syphilis chez l'adulte. Thèse de Paris, 1923.
- Baudry.* — Accidents observés au cours de l'emploi des divers médicaments antisypilitiques; étude comparative. Thèse de Paris, 1918.
- Bouchard.* — Le crochet positif, sa valeur pour l'étude comparative des agents antisypilitiques. Thèse de Paris, 1919.
- Chambert.* — Sulfréparséna en injections sous-cutanées et intramusculaires. Thèse de Paris, 1925.
- Clavel.* — Traitement d'attaque bismutho-arsenical. Thèse de Paris, 1928.
- Demelin.* — Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse de Paris, 1922.
- Dessert.* — Iode bismuthate de quinine. Thèse de Paris, 1922.
- Duhot.* — Revue belge d'Urologie, de Dermatologie et de Syphiligraphie, mars 1917.
- Fourcade.* — Traitement précoce. Traitement arséno-bismuthique. Thèse de Paris, 1917.
- Fournier.* — Traitement mixte par l'association conjuguée de l'arsenic et du bismuth.
- Favre et Mongin.* — De la méthode conjuguée arsénomercurielle (Presse Médicale, 8 mai 1916).
- Gougerot (H.).* — Pathogénie et traitement des accidents dus à l'arséno-thérapie (Journal des Praticiens, 7 et 14 novembre 1925).

- Poly-intolérances aux antisypilitiques (Paris Médical 6 mars 1916).
- La syphilis en clientèle. 1 volume, Maloine,
- Gouraud.* — Traitement par une nouvelle préparation bismuthique, iodure double de quinquina et de bismuth soluble. Avantage d'un traitement mixte. Thèse de Paris 1925.
- Lazerat.* — Syphilitiques traités par arsénobenzènes. Thèse de Paris, 1926.
- Lemoine.* — Traitement de la syphilis par voie buccale à l'aide d'un nouveau composé arsenical (tréparsol). Thèse de Paris, 1915.
- Milian.* — Etat actuel de la question des arsénobenzènes. Paris Médical, 1919.
- Panet.* — Traitement par les arsénobenzènes. Ictère parathérapeutique. Thèse de Paris, 1928.
- Ravaut (P.) et Weissenbach.* — Société médicale des hôpitaux, 6 déc. 1910.
 - L'arsénorésistance au cours du traitement de la syphilis par l'hectine et l'arsénobenzène d'Ehrlich-Hata ; conséquences pratiques.
- Ravaut (P.).* — 606 et mercure (Tribune Médicale, oct. 1911).
 - Importance du traitement interne en dermatologie (Presse médicale, 8 janvier 1920).
 - Syphilis, paludisme, amibiase. 1 volume. Masson, Paris 3^e édition, 1927.
 - Pathogénie et traitements des ictères paraarsénicaux (Société française de Dermatologie, nov. 1928).
- Roeder.* — Le traitement insuffisant au début de la syphilis. Thèse de Paris, 1919.
- Richon et Bocage (A).* — De la cure arsénomercurielle à la cure mixte conjuguée arséno-bismuthique en syphiligraphie (La Vie médicale, 25 janvier 1930).
- Sezary et Pomaret.* — Principes du traitement arsenicobismuthique (Progrès médical, février 1922).

